



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Técnicas de *Antimicrobial Stewardship* e a sua eficácia na prática clínica pediátrica

Catarina Guerreiro Ferreira

JULHO'2020



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Técnicas de *Antimicrobial Stewardship* e a sua eficácia na prática clínica pediátrica

Catarina Guerreiro Ferreira

Orientado por:

Dr. Rodrigo Sousa

JULHO'2020

Resumo

A descoberta dos antibióticos revolucionou a saúde e as amplas vantagens destes fármacos conduziram à sua utilização alargada. No entanto, nos últimos anos, a sua utilização inapropriada tem-se associado ao problema crescente das resistências aos antibióticos.

Como forma de combater este problema, surgiu o conceito de *Antimicrobial Stewardship*, que se faz valer de várias estratégias, com o objetivo de promover o uso adequado de antibioterapia e diminuir as resistências aos antibióticos.

Esta investigação procurou enumerar as estratégias de *Antimicrobial Stewardship*, abordando a eficácia de cada uma na população pediátrica. Apesar da escassez de estudos que avaliem diretamente o seu impacto nas taxas de resistências, as estratégias mostraram-se globalmente vantajosas na diminuição do uso de antibióticos, encurtamento da duração dos internamentos e custos associados. Alguns estudos associaram as estratégias a uma estabilização ou diminuição das resistências, embora seja necessário difundir a utilização deste parâmetro como *outcome* em estudos futuros.

Esta investigação permitiu ainda destacar duas técnicas centrais: a técnica de *prospective audit with feedback* e a técnica de pré-autorização, que, quando utilizadas em conjunto, apresentam melhores resultados.

Apesar de se ter encontrado elevada adesão às técnicas implementadas, também se concluiu que o seu sucesso é ditado pela sua aplicabilidade prática, adaptando-se à realidade de cada instituição. Em Portugal, os estudos nesta temática são escassos, pelo que se abre caminho para futuras investigações, além de se propor a criação de uma *task-force* a nível nacional.

Palavras-chave: Antibióticos; Resistências aos antibióticos; *Antimicrobial Stewardship*; Pediatria.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

The discovery of antibiotics revolutionized health and the wide benefits of these drugs led to their widespread use. However, its inappropriate use has been associated with the rising problem of antibiotic resistance. As a way of combating this problem, Antimicrobial Stewardship has emerged, to promote the appropriate use of antibiotics and reduce antimicrobial resistance.

This investigation sought to enumerate each strategy, addressing its effectiveness in the pediatric population. Despite the scarcity of studies that directly assess their impact on resistance rates, they all showed advantages in reducing the use of antibiotics, decreasing the length of hospital stay and associated costs. Some studies show that these strategies are associated with stabilization or reduction of antimicrobial resistance, although wider use of this parameter is needed in future studies.

This investigation also made it possible to highlight two central techniques: prospective audit with feedback and pre-authorization, which, when used together, present better results.

Despite having found high adherence to the techniques implemented, we also concluded that their success is dictated by their practical applicability, adapted to the reality of each institution. In Portugal, studies on this topic are scarce, which opens the way for future research, in addition to proposing the creation of a national task force.

Key words: Antibiotics; Antimicrobial resistance; Antimicrobial Stewardship; Pediatrics.

Índice

Resumo.....	2
Abstract.....	3
Índice.....	4
Introdução	5
1. Antibiótico certo	9
1.1. Testes rápidos de diagnóstico e biomarcadores.....	9
1.1.1. Testes rápidos para microrganismos respiratórios	9
1.1.2. Testes rápidos de diagnóstico de bacteriémia	10
1.2. Auditoria prospetiva com <i>feedback</i> (<i>Prospective audit with feedback</i> -PAWF).....	11
1.3. Pré-autorização	12
1.4. Sistemas computadorizados de suporte à decisão clínica	13
2. Doente certo.....	14
2.1. Prescrição adiada.....	14
3. Tempo certo.....	15
3.1. <i>Time-sensitive automatic stop orders</i> e <i>Antibiotic time-outs</i>	15
4. Dosagem certa	16
4.1. Monitorização farmacocinética com posterior ajuste da antibioterapia.....	16
5. Via de administração certa	17
5.1. <i>Switch</i> de via intravenosa (IV) para via oral.....	17
6. Dano menor	18
6.1. Desenvolvimento e revisão regular de guidelines	18
6.2. Educação dos doentes, cuidadores e profissionais de saúde	18
Discussão.....	19
Conclusão	21
Lista de abreviaturas	22
Agradecimentos.....	23
Bibliografia.....	24

Introdução

A descoberta dos antibióticos no início do século XX transformou os cuidados de saúde, reduzindo de forma dramática a morbilidade e mortalidade associada a doenças infecciosas. Graças à sua eficácia, segurança e custo, nos últimos anos temos testemunhado a utilização alargada de antibioterapia em contexto hospitalar e na comunidade (1). Segundo uma revisão sistemática de 2020, os antibióticos são os fármacos mais frequentemente prescritos em pediatria (2), com alguns estudos a demonstrar que 37 a 61% das crianças hospitalizadas recebem antibioterapia (3).

Contudo, o uso generalizado destes fármacos transformou-se em utilização inapropriada, com vários estudos a apontar para que 20 a 50% das prescrições de antibióticos em pediatria sejam desadequadas. Ou seja, muitas crianças recebem antibióticos de largo espetro para combater infeções virais ou esquemas de duração superior ao necessário. Segundo Hersh *et al* (2011), este problema é notório no contexto de infeções respiratórias tratadas em ambulatório, sendo 1 em cada 3 antibióticos prescritos erradamente (4). Um estudo acerca dos erros médicos num hospital pediátrico, demonstrou também que os antibióticos são dos fármacos mais frequentemente envolvidos, correspondendo a 44% dos erros médicos (5).

Como todos os fármacos, os antibióticos têm efeitos colaterais, incluindo reações adversas medicamentosas e infeção por *Clostridium difficile*. Os doentes que são desnecessariamente expostos estão mais suscetíveis a efeitos adversos, sem qualquer benefício clínico. Além disso, o uso inapropriado de antibióticos está fortemente associado ao problema crescente das resistências aos antibióticos (6). Ainda que a resistência aos antibióticos seja um processo que ocorre naturalmente, o uso inadequado de antibióticos promove a seleção dos microrganismos resistentes (7,8). Este problema afeta também, em segunda instância, pessoas que não estão diretamente expostas aos antibióticos, mas que ficam sujeitas a infeções por microrganismos contra os quais não temos atualmente armas, criando-se um problema de saúde pública. Esta realidade, a par do ritmo relativamente lento de desenvolvimento de novos antibióticos, tem efeitos potencialmente negativos na saúde global, que se traduzem por períodos de internamento mais longos, custos superiores em saúde e maior mortalidade (9).

É, por isso, de crítica importância promover ações que otimizem o uso tanto dos antibióticos já existentes, bem como daqueles recentemente desenvolvidos, de modo que a antibioterapia continue a dar frutos no sentido de providenciar o melhor cuidado

possível aos nossos doentes. A Organização Mundial de Saúde e as Nações Unidas na assembleia geral de 2016, identificaram o desenvolvimento de *Antimicrobial stewardship programs* (AMSP) como instrumentos essenciais para lidar com esta problemática.

O conceito de *Antimicrobial Stewardship* (AMS) foi formalmente introduzido em 2007 pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) e definido como um conjunto de intervenções coordenadas e desenhadas a fim de melhorar a utilização de antibioterapia, no que toca à seleção do melhor antibiótico, dosagem, via de administração e duração da terapêutica. O seu objetivo primordial é, por um lado, atingir a otimização dos *outcomes* clínicos e assegurar a custo-efetividade da terapêutica, e por outro lado, reduzir ao mínimo os efeitos adversos e a emergência de resistências (10). As *guidelines* da IDSA, publicadas em 2007 e reformuladas em 2016, identificaram a pediatria como uma área prioritária para a investigação da eficácia do AMS (11).

A análise da base de dados da *Pediatric Health Information System* mostrou que o uso de antibióticos tem vindo a diminuir desde 2007, altura em que a IDSA publicou estas *guidelines*. Este declínio tem ocorrido com e sem AMSP – 11% e 8%, respetivamente - no entanto a taxa de declínio mostrou-se superior nos hospitais com AMSP implementados. Este estudo concluiu que, nos hospitais com AMSP, houve um declínio mensal de 5,7% de DoT/1000 (*days of therapy per 1000 patient-day*) na generalidade de antibióticos e declínio mensal de 8,2% relativamente a antibióticos de largo espetro (12).

Diversos estudos evidenciaram a eficácia dos AMSP, em termos de otimização do uso de antibioterapia, diminuição de utilização desnecessária de antibióticos e diminuição do surgimento de resistência aos antibióticos (13–16).

Apesar de o AMS ser potencialmente benéfico, tanto em adultos como em crianças, importa salientar os desafios que enfrentamos no tratamento de infeções na população pediátrica.

As infeções graves em pediatria apresentam-se frequentemente com sinais e sintomas inespecíficos, especialmente em recém-nascidos e pequenos lactentes, o que torna difícil a distinção entre infeções bacterianas e virais. Além disso, uma infeção bacteriana não tratada implica risco aumentado de complicações supurativas, especialmente graves em crianças pequenas. Assim sendo, e atendendo ao facto de que a mortalidade neste grupo etário se deve maioritariamente a infeções, o acesso rápido a antibioterapia é particularmente importante (17).

Importa ainda destacar a principal razão que leva os pais a requisitar antibióterapia, ou seja, a persistência de sintomas. No entanto, a história natural das infeções virais em crianças está associada a um período sintomático tipicamente superior ao que se observa em adultos. A título de exemplo, perante uma infeção por rinovírus, 20% dos adultos permanecem sintomáticos aos 10 dias de doença, enquanto que na população pediátrica este número aumenta para 73%. Também comparando a persistência de tosse ao 10º dia, observa-se uma prevalência de 20% nos adultos e 70% nas crianças (18). Outra particularidade da população pediátrica resume-se à sensibilidade dos exames usualmente utilizados, como a proteína C reativa e os exames culturais, que têm menor sensibilidade em crianças pequenas (17).

Embora já tenhamos destacado os desafios da Pediatria nos campos da sintomatologia, história natural da doença e diagnóstico, também o tratamento se torna particularmente difícil, devido à falta de evidência de alguns fármacos em crianças, tornando frequentemente necessário recorrer a extrapolação de estudos elaborados em adultos. A este facto acrescenta-se a variabilidade de padrões de resistência, fisiologia e farmacocinética entre adultos e crianças, o que se traduz pelo potencial aumento do risco de sub ou sobredosagem e manipulação incorreta (17).

Desenvolvimento

Esta revisão pretende enumerar e categorizar as diversas intervenções possíveis de AMS, trazendo evidência que comprove a sua eficácia na população pediátrica. Em primeiro lugar, as estratégias de AMS foram divididas em seis categorias, ilustradas no quadro 1, e em seguida cada estratégia foi desenvolvida individualmente, abordando o conceito e resultados obtidos.

Quadro 1

Categoria	Questões a que responde	Estratégias
1. Antibiótico certo	<ul style="list-style-type: none"> • Que microrganismos podem estar a infetar este doente? • Que fatores de risco para resistência a antibióticos apresenta este doente? • O antibiótico escolhido é o menos provável de provocar emergência de resistências? 	1. Testes rápidos de diagnóstico e biomarcadores 1.1. Testes rápidos para microrganismos respiratórios 1.2. Testes rápidos de diagnóstico em contexto de bacteriemia 2. <i>Prospective audit with feedback</i> (PAWF) 3. Pré-autorização

	<ul style="list-style-type: none"> • O antibiótico escolhido consegue penetrar no foco da infeção? • O antibiótico foi escolhido de acordo com o teste de sensibilidade aos antibióticos da cultura em causa? 	4. Sistemas computadorizados de apoio à decisão clínica
2. Doente certo	<ul style="list-style-type: none"> • O doente está infetado ou colonizado? • A infeção é bacteriana ou viral? 	1. Prescrição adiada
3. Tempo certo	<ul style="list-style-type: none"> • Obtiveram-se culturas antes do início da antibioterapia? • Foi administrado antibiótico a este doente dentro de uma hora? Início imediato quando existe alta suspeita de infeção bacteriana? • Está a ser escolhida a menor duração de terapêutica possível? 	1. <i>Time-sensitive automatic stop orders</i> e <i>Antibiotic time-outs</i>
4. Dosagem certa	<ul style="list-style-type: none"> • A dosagem escolhida é apropriada para a função renal e hepática deste doente? 	1. Monitorização farmacocinética com posterior ajuste
5. Via de administração certa	<ul style="list-style-type: none"> • Este doente é candidato para administração via oral? 	1. <i>Switch</i> de via intravenosa para via oral
6. Dano menor	<ul style="list-style-type: none"> • Está a ser escolhido o espetro de antibiótico mais estreito? • Está a ser escolhido o antibiótico com menor número de efeitos adversos? • Rever a microbiologia e a clínica após 48-72h para decidir entre: parar, trocar ou continuar o antibiótico. 	1. Desenvolvimento e revisão regular de <i>guidelines</i> 2. Educação dos doentes, cuidadores e profissionais de saúde

1. Antibiótico certo

1.1. Testes rápidos de diagnóstico e biomarcadores

1.1.1. Testes rápidos para microrganismos respiratórios

As infecções agudas do trato respiratório superior são uma das 5 causas mais frequentes de doença e hospitalização em crianças. Apesar da maioria ser de etiologia viral, estudos no Canadá mostram que mais de 60% das crianças com infecções virais do trato respiratório superior são erradamente tratadas com antibióticos, dados que se podem extrapolar para outros países desenvolvidos (19). Isto pode ser em parte explicado pela sintomatologia inespecífica e pela demora no diagnóstico etiológico viral, realizado tradicionalmente através da técnica de *real-time* PCR (*polymerase chain reaction*), cujo resultado demora várias horas até estar disponível (20).

Os testes rápidos de diagnóstico atuam através da pesquisa de antígenos dos microrganismos mais comuns nas infecções respiratórias superiores. A sua aplicação associou-se a uma diminuição na utilização de antibióticos a par do aumento do uso de antivirais (21,22). Além disso, demonstrou menor requisição de exames complementares de diagnóstico (como por exemplo, análises laboratoriais, radiografias torácicas e exames de urina), promovendo um declínio significativo no período de permanência hospitalar e custos associados (21). A introdução de testes moleculares à cabeceira do doente (*molecular point-of care test- mPOCT*) para pesquisa de *Influenza A*, *Influenza B* e Vírus sincicial respiratório no Serviço de Urgência Pediátrica, veio acrescentar maior sensibilidade, especificidade e rapidez de diagnóstico, quando comparado com a pesquisa de antígenos, com resultados em apenas 20 minutos (20).

Apesar disso, outros estudos não conseguiram provar benefícios estatisticamente significativos para os mesmos *outcomes* (19,23,24). Esses resultados foram em parte atribuídos ao tempo médio até ao diagnóstico conforme a técnica utilizada, bem como ao risco de sobreinfecção bacteriana, descrito pelos clínicos como um impedimento à suspensão da antibioterapia instaurada, mesmo após constatação de resultados virais positivos (19,23).

Uma vez investigados os testes rápidos para vírus respiratórios, importa utilizá-los para identificação de etiologia bacteriana, visto que 20 a 40% dos casos de faringite em crianças são causados por *Streptococcus pyogenes* ou *Streptococcus* do grupo A de Lancefield (SGA), especialmente a partir dos 3 anos.

Apesar de ser autolimitada, a possibilidade de complicações supurativas e não-supurativas por este agente recomenda o tratamento com antibióticos (25). Segundo a norma da Direção Geral de Saúde (DGS), perante uma criança com idade igual ou superior a 3 anos, que não tenha clínica e epidemiologia claramente viral, está recomendado o teste rápido de deteção de antígenos do SGA (TDAR) (26).

A sua elevada especificidade implica que resultados positivos não requeiram confirmação por métodos culturais. Porém, diante de um resultado negativo, a necessidade de confirmação cultural vai depender do contexto epidemiológico, incluindo a coabitação com infeção confirmada, a taxa de portadores assintomáticos e a história pessoal ou familiar de complicações (26).

O TDAR oferece uma resposta mais célere que a cultura e sem necessidade de equipamento sofisticado (25). A utilização, quer de TDAR associado a cultura, quer de mPOCT isoladamente, associou-se a uma diminuição no uso de antibióticos (27,28). Brennan-Krohn *et al* (2018) encontrou 28% de prescrição inadequada de antibióticos, no entanto esses casos estavam associados à decisão de prescrever antibioterapia após um TDAR negativo, não podendo ser atribuídos ao teste rápido (29).

1.1.2. Testes rápidos de diagnóstico em contexto de bacteriémia

As bacteriémias representam uma causa comum de mortalidade em crianças, sendo essencial a identificação rápida dos microrganismos para a instauração de antibioterapia dirigida o mais precocemente possível. Visto que as técnicas de microbiologia tradicionais estão associadas a um atraso do diagnóstico de 24 a 72 horas, existe uma janela temporal alargada em que a antibioterapia empírica pode permanecer inadequada (30). Os testes microbiológicos rápidos tentam estreitar essa janela, e existem já alguns estudos que provam a sua eficácia na população pediátrica (30,31).

Um estudo num hospital pediátrico da Califórnia (Estados Unidos da América) introduziu um teste de identificação rápida de 12 dos microrganismos Gram positivos mais frequentemente responsáveis por bacteriémias, bem como identificação de 3 marcadores de resistências aos antibióticos (*mecA*, *vanA* e *vanB*), diretamente a partir de hemoculturas positivas. Esta medida demonstrou diminuir o tempo entre a coloração por Gram e a identificação do microrganismo (de 24,8 para apenas 3,8 horas), acelerando desta forma a otimização da terapêutica. No que toca à identificação de três populações resistentes (*Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* resistentes à meticilina e *Enterococci* resistentes à vancomicina) observou-se uma diminuição mais pronunciada

(de 49,7 para 3,8 horas). Os testes rápidos tiveram ainda resultados benéficos na diminuição do tempo de hospitalização e nos custos em saúde, particularmente importante nas infeções por *Staphylococcus aureus* (30).

Veesenmeyer *et al* (2016) implementou dois testes rápidos, que permitiam a cobertura tanto de Gram positivos como Gram negativos, demonstrando maior rapidez de identificação dos microrganismos. Ao comparar com as técnicas *standart*, a identificação de Gram positivos foi feita um dia mais cedo, sendo que, no caso dos Gram negativos, os testes conseguiram caracterizar os microrganismos de 89% das hemoculturas positivas dentro de uma hora. Estes testes não só permitiram um diagnóstico etiológico mais célere, como também se associaram a uma diminuição da utilização de antibióticos de largo espetro.

Sabemos que a identificação dos padrões de resistência de *Staphylococcus aureus*, dividindo as populações em *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (MSSA) ou *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), tem implicações terapêuticas distintas. A rápida identificação de MSSA por testes rápidos permitiu menor utilização de vancomicina, tal como aconteceu com a identificação de *Staphylococci* coagulase negativos, visto este ser um agente amplamente associado a contaminação da amostra (31).

De destacar que a implementação dos testes rápidos supracitados não provocou alterações no que toca à utilização de antibióticos de largo espetro contra bactérias Gram negativas. Este facto foi explicado pelas limitações dos testes em identificar padrões de resistência em Gram negativos e pela suspeita de bacteriémia com focos de etiologia frequentemente polimicrobiana, que impediram os profissionais de de-escalar confortavelmente a terapêutica empírica (31).

No que toca a esta estratégia, apesar de ter sido demonstrada eficácia, conclui-se que existe uma carência no aperfeiçoamento e expansão dos testes rápidos, particularmente notória no diagnóstico de microrganismos Gram negativos com inclusão dos seus marcadores de resistências.

1.2. Auditoria protética com *feedback* (Prospective audit with feedback-PAWF)

A técnica de PAWF pressupõe que a terapêutica prescrita por um clínico é posteriormente avaliada por um membro da equipa do AMSP e, se necessário, é dado *feedback* ao profissional que prescreveu, com recomendações, no sentido de suspender ou alterar o esquema de antibioterapia.

Em vários estudos, a recomendação mais comum é a suspensão do antibiótico (32–34) e o diagnóstico mais frequentemente associado a uma recomendação é a Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) (33). As *guidelines* da IDSA identificam a PAWF como uma das duas estratégias de *stewardship* centrais, a associar à estratégia de pré-autorização (explorada de seguida no ponto 1.3.) (10,11).

Di Pentima *et al* (2011) já tinha demonstrado uma redução de 21% no uso de antibióticos com a estratégia de PAWF (14). Esta intervenção parece ter uma redução ainda mais notória relativamente à utilização de antibióticos de largo espectro. Apesar de se ter verificado um declínio mensal do uso de antibióticos no geral, de 7% de DoT (*days of therapy*) e 8% de LoT (*length of therapy*), essa diminuição foi de 17% e 18%, no que toca a DoT e LoT, respetivamente, quando observados apenas os antibióticos de largo espectro (32). Dentro destes, vários estudos mostraram uma maior necessidade de intervenção quando são prescritas cefalosporinas de terceira geração (32,33).

Apesar de alguns estudos evidenciarem uma diminuição do uso de antibióticos naturalmente, sem qualquer intervenção de AMSP (ou seja, um declínio de 5,6%/ano), a implementação da técnica de PAWF permitiu reforçar esses resultados, mostrando um declínio de 11,1%/ano. Além disso, revelou diminuir os custos em saúde (34).

Embora todos os resultados supracitados sejam benéficos, importa salientar que esta estratégia também demonstrou eficácia ao diminuir as taxas de resistências. Observou-se uma diminuição das populações de bactérias capazes de produzir beta-lactamases de largo espectro, a par do aumento das populações de bactérias *Enterobacter cloacae* e *Klebsiella pneumoniae* sensíveis à piperacilina-tazobactam e *Escherichia coli* sensível à cefoxitina. No que toca aos Gram positivos, as taxas de resistências permaneceram estáveis, sendo necessários mais estudos (35).

Apesar da técnica de PAWF se basear em recomendações, a decisão final permanece ao critério do médico que prescreve. Assim sendo, para o sucesso desta intervenção, é muito importante que exista adesão por parte dos clínicos, tendo sido encontradas taxas de adesão elevadas e globalmente sobreponíveis entre todos os estudos supracitados (77% (34), 78% (33), 89% (35) e 92% (32)).

1.3. Pré-autorização

A estratégia de pré-autorização é uma estratégia que implica a aprovação de determinada antibioterapia por um especialista integrante da equipa do AMSP, antes de poder ser prescrita pelo clínico, aplicando critérios como o seu espectro de ação, custo ou

toxicidade associada. Esta estratégia oferece uma oportunidade para prevenir o início de antibioterapia desnecessária, determinar a indicação consoante o contexto clínico e planear a duração da terapêutica. Segundo as *guidelines* da IDSA, esta estratégia está associada a diminuição significativa da utilização de antibióticos e custos associados (11), resultados também reiterados por Metjian *et al* (2008) (36).

Recentemente, tem-se aprimorado esta estratégia. Um exemplo disso foi a associação da técnica de pré-autorização a um sistema computadorizado, que permitiu fazer autorizações automáticas fora do horário de trabalho da equipa do AMSP, bem como reunir numa base de dados as várias requisições, incluindo o estado de aprovação do antibiótico. Este novo sistema veio encorajar a reavaliação da situação clínica através de avisos eletrónicos (por exemplo, no que toca a exames culturais e etiologias alternativas).

À semelhança dos estudos anteriores, foi encontrada uma redução da prescrição de antibióticos (em 11,6%) e dos custos (em 21,6%), não associada a aumento da duração dos internamentos (37).

Outro exemplo inovador foi a repartição da técnica em dois passos: uma pré-autorização para a terapêutica das primeiras 18 horas e uma segunda pré-autorização incorporada nos registos médicos eletrónicos para o seguimento da antibioterapia. Esta técnica permitiu aumentar a adequação dos antibióticos (de 84,5% pré-intervenção, para 92,9% pós-intervenção), sem atrasar a administração de terapêutica (38).

1.4. Sistemas computadorizados de suporte à decisão clínica

Os sistemas computadorizados de suporte à decisão clínica estão desenhados para fornecer recomendações aos clínicos no momento da prescrição. Estes incluem a apresentação da dosagem-padrão, cálculo automático de dosagem, apresentação de interações entre fármacos, história de alergias do doente, bem como recomendação do fármaco mais indicado para o caso clínico apresentado, de acordo com as indicações em vigor.

Segundo as *guidelines* da IDSA, estes sistemas só devem ser incorporados se existirem recursos tecnológicos prontamente disponíveis para tal. No entanto, a sua capacidade de síntese de dados pode ajudar a direcionar o trabalho dos AMSP, ao identificar oportunidades de intervenção (11).

A implementação desta estratégia em pediatria associou-se a uma melhoria na prescrição de antibioterapia de acordo com as *guidelines*, reduzindo a necessidade de intervenção do AMSP em 59%. Além disso, verificou-se uma diminuição nos erros de

dosagem de antibioterapia (em 32%) e redução dos custos (em 7%) (39). Outros estudos tiveram resultados sobreponíveis (40).

Ao contrário dos estudos supracitados, Bourgeois et al (2010) deu a opção de utilizar a ferramenta computadorizada apenas ao grupo experimental. Embora não se tenham verificado diferenças significativas entre os dois grupos, verificou-se que no grupo experimental a sua utilização revelou uma menor prescrição de antibióticos (31,7% vs 39,9%) (41). O estudo não atingiu os *outcomes* clínicos inicialmente preconizados por falta de adesão dos clínicos, pelo que se conclui que importa, não só criar uma ferramenta adequada às *guidelines*, mas também adaptada à realidade prática dos sistemas de saúde, que promova a adesão.

2. Doente certo

2.1. Prescrição adiada

A prescrição adiada é uma técnica que pode servir os casos em que existe dúvida entre infeção viral ou bacteriana. Nesses casos, o médico pode optar por reobservar a criança dentro de 48 a 72 horas e apenas prescrever antibiótico caso ocorra manutenção ou agravamento dos sintomas. Quando a reobservação não é possível, o médico pode fornecer a prescrição aos cuidadores, instruindo-os para apenas administrarem o antibiótico caso não haja melhoria espontânea dos sintomas após o mesmo período de tempo.

Hoye *et al* (2011) demonstrou que 69% dos médicos de família utilizam a prescrição adiada em crianças com sinusites e otites (42). De facto, a otite média aguda (OMA) é a patologia ideal para a prescrição adiada, já que apesar de se verificar a sua resolução espontânea em 70 a 90% dos doentes, as complicações associadas são potencialmente graves, pela proximidade do ouvido com o sistema nervoso central (43,44). A norma da DGS de 2014 recomenda a prescrição adiada em casos não graves de OMA unilateral, em crianças com idade superior a 6 meses, e casos não graves de OMA, uni ou bilateral, em crianças com idade superior a 2 anos, de modo a tentar diminuir a prescrição desnecessária (45).

A aplicação desta estratégia tem mostrado eficácia, já que, ao implementar a prescrição adiada em crianças com OMA, 69% das famílias não chegam a adquirir o fármaco prescrito (46). Um estudo semelhante realizado posteriormente por Chao *et al* (2008) teve resultados sobreponíveis, comprovando a eficácia desta estratégia (47).

Sabe-se que a maioria das infecções respiratórias superiores são autolimitadas e causadas por vírus, situação em que a antibioterapia não exerce qualquer efeito (48). Vários estudos demonstram que, no que toca a este tipo de infeções, a prescrição adiada é uma das melhores estratégias para reduzir o uso de antibióticos, sem influenciar a morbilidade e mortalidade dos doentes (49,50).

No entanto, apesar de 46% dos médicos acreditarem que esta estratégia diminui efetivamente o uso de antibióticos, um estudo demonstrou que apenas 7% dos médicos inquiridos utilizavam esta estratégia frequentemente.

Estes resultados foram explicados pela presença de outros fatores a influenciar a decisão, nomeadamente: o estado clínico da criança, a possibilidade de reobservação pelo médico, a capacidade dos cuidadores de cumprir as recomendações do médico e fatores estruturais, como a existência de serviços de saúde 24 horas por dia. Também se encontrou uma associação entre a idade dos médicos e a utilização da prescrição adiada, sendo os médicos mais novos aqueles que mais a apoiavam (51).

Apesar de muitos médicos referirem as expectativas dos pais como um impedimento para a aplicação desta estratégia, uma revisão sistemática da *Cochrane* veio, no entanto, demonstrar que a satisfação do doente não diferiu entre o grupo em que foi utilizada a prescrição adiada e o grupo que recebeu antibióticos de imediato (52).

3. Tempo certo

3.1. *Time-sensitive automatic stop orders* e *Antibiotic time-outs*

Time-sensitive automatic stop orders consistem na utilização de tecnologia automatizada que dê indicações aos médicos quando a duração indicada para a antibioterapia já tiver sido cumprida. *Antibiotic time-out* é uma estratégia que restringe a antibioterapia empírica 48 a 72 horas após o seu início, incitando a reavaliação nessa altura, com base na clínica e nos resultados microbiológicos. Esta estratégia pressupõe a revisão das indicações, dosagem, via de administração, duração da terapêutica e possibilidade de de-escalação do antibiótico. Ambas são estratégias recomendadas pela IDSA (11).

A aplicação destas estratégias numa unidade de cuidados intensivos neonatais permitiu uma redução total de 35% de administração de antibióticos e diminuição de 66% do uso de vancomicina (53). Os resultados foram sobreponíveis numa unidade de cuidados intensivos pediátricos. Nesta unidade, ao fim das 48 a 72 horas de terapêutica, a atitude mais frequente foi definir nova duração (63%) e, em segundo lugar, de-escalar

ou descontinuar a terapêutica (29%), pelo que se conclui que estas estratégias não só diminuem o uso de antibióticos, como o tornam mais adequado (54).

Kitano *et al* (2019) desenvolveu um AMSP que fundia aspetos das duas estratégias supracitadas, através da elaboração de critérios *start-and-stop* para diagnóstico de sépsis e início de antibioterapia, reavaliados diariamente. Também se implementou a premissa de que o antibiótico seria automaticamente descontinuado no período de 48 horas nos casos que preenchessem os seguintes critérios: resolução de sintomas em 24 horas, hemoculturas negativas nas primeiras 48 horas sem suspeição clínica de sépsis e *score* inferior a 2 pontos.

Este estudo aferiu uma diminuição de 76,2% na administração de antibióticos em termos de DoT, diminuição significativa de doentes sob pelo menos um antibiótico (de 55,3 para 20,6%) e sob antibioterapia prolongada (de 65,0 para 32,5%). Neste estudo, não só se conseguiu combater a sobreutilização de antibióticos, como também foi possível uma redução significativa nas taxas de MRSA encontradas no período pós-intervenção (de 31,3 para 12,9%), sem qualquer associação a agravamento dos *outcomes* clínicos, como mortalidade e falência terapêutica (55).

4. Dosagem certa

4.1. Monitorização farmacocinética com posterior ajuste da antibioterapia

As *guidelines* da IDSA recomendam monitorização farmacocinética com posterior ajuste da antibioterapia, especialmente no que toca a aminoglicosídeos e vancomicina. O ajuste de dose também deve ser feito em casos de disfunção de órgão, por exemplo renal ou hepática (11).

A introdução da monitorização farmacocinética em adultos tratados com vancomicina, com posterior *feedback*, revelou um aumento dos doentes em dose terapêutica (39% vs 84%), sem alterações significativas na nefrotoxicidade e mortalidade (56).

No entanto, apesar de haverem vários estudos sobreponíveis em adultos, os estudos em crianças são escassos e não nos permitem tirar conclusões sólidas relativamente à eficácia desta estratégia na população pediátrica (11).

5. Via de administração certa

5.1. *Switch* de via intravenosa (IV) para via oral

As *guidelines* da IDSA recomendam estratégias que promovam o uso adequado de antibioterapia oral, quer como terapêutica inicial, quer fruto da alteração da via de administração de IV para oral, assim que possível. Estas estratégias permitem reduzir os custos e a duração dos internamentos. Além disso, aumentam a segurança para o doente, já que diminuem a necessidade de acessos intravenosos (11).

Um estudo avaliou esta técnica em crianças com PAC, através do *switch* de terapêutica IV para oral após 24 horas de ausência de febre no grupo experimental. Foi possível objetivar não inferioridade desta estratégia relativamente à terapêutica parentérica completa, visto não se terem verificado diferenças estatisticamente significativas nas taxas de readmissão hospitalar, mortalidade ou morbilidade. Além disso, o *switch* precoce apresentou vantagens adicionais no encurtamento dos internamentos e custos associados (57).

Além da eficácia comprovada desta estratégia na PAC, a revisão sistemática de McMullan *et al* (2016) põe em evidência vários estudos, numa grande variedade de outras infeções (como infeções respiratórias, musculoesqueléticas, infeções da pele, tecidos moles e genitourinárias). Nestas, especialmente quando a melhoria clínica é rápida, a terapêutica IV tradicional de longa duração pode ser desnecessária e o *switch* precoce para terapêutica oral pode ocorrer.

Os critérios globalmente mais utilizados são a melhoria clínica, a tolerância da via oral e possibilidade de absorção por essa via, a existência de uma alternativa oral igualmente eficaz para a etiologia em causa e que penetre eficazmente no local de infeção.

Em muitas outras infeções (a destacar endocardites, infeções do sistema nervoso central e infeções abdominopélvicas), a evidência desta prática em crianças é escassa. O uso frequente de terapêutica tradicionalmente mais longa espelha, não só a escassez de evidência, como também a falta de consenso das *guidelines*, levando os profissionais a adotar uma abordagem mais conservadora. No entanto, o prolongamento da terapêutica parentérica está associado ao aumento do risco de resistência aos antibióticos, pelo que se deve medir o risco-benefício nestes casos (58).

6. Dano menor

6.1. Desenvolvimento e revisão regular de *guidelines*

As *guidelines* da IDSA recomendam que se desenvolvam diretrizes específicas para cada instituição, de modo a padronizar a prescrição de antibioterapia para as infeções mais comuns, e de acordo com a epidemiologia local, a ser complementadas com estratégias de disseminação e implementação das mesmas (11).

A evidência relativamente a este tópico é escassa, especialmente na população pediátrica, e a maioria debruça-se sobre a PAC. A introdução de *guidelines* para abordagem de PAC não complicada em crianças promoveu o aumento da utilização de antibióticos de espectro mais estreito (aumento de amoxicilina e ampicilina, de 29% e 34%, respetivamente), a par da diminuição da utilização de antibióticos de espectro alargado (diminuição de amoxicilina-ácido clavulânico e ceftriaxone, de 16% e 47%, respetivamente), não associado a efeitos adversos (59).

Outro estudo obteve resultados sobreponíveis aos anteriores, com diminuição da utilização de antibióticos na generalidade (em 11,2%) e antibióticos de largo espectro (em 14,4%), não só na abordagem de infeções respiratórias, como também infeções urinárias e cutâneas (60).

6.2. Educação dos doentes, cuidadores e profissionais de saúde

Na prática clínica pediátrica, existe uma particularidade que se prende com a gestão da expectativa por parte dos cuidadores. Consequentemente, a educação das famílias acerca do papel da antibioterapia na doença, bem como a desmitificação de algumas ideias erróneas, pode ter impacto notório na saúde da criança. Esta técnica começa nas salas de espera, através de panfletos, *posters* ou vídeos didáticos, e termina na comunicação estabelecida entre os profissionais de saúde e os cuidadores.

Por exemplo, relativamente à educação dos cuidadores, a aplicação de um livrete informativo sobre infeções respiratórias superiores demonstrou uma prescrição de antibioterapia significativamente inferior (40,8% vs 19,5%) (61). Também foram encontrados benefícios em panfletos que explicam aos cuidadores a diferença entre infeções virais e bacterianas, as principais indicações dos antibióticos e os seus potenciais efeitos adversos quando sobreutilizados (62).

No que toca à sensibilização dos profissionais de saúde, um estudo português avaliou o impacto da colocação de um *poster* informativo sobre a terapêutica de OMA no

serviço de urgência pediátrica, observando um aumento significativo na prescrição de amoxicilina (1ª linha de terapêutica na OMA não complicada), tanto por pediatras como por médicos de medicina geral e familiar. No entanto, a remoção do *poster* levou os médicos de família aos hábitos de prescrição antigos. Este estudo não só evidencia os efeitos de uma técnica simples, que podem variar dentro da classe médica, como também mostram a importância da continuidade de implementação dos AMSP (63).

Contudo, apesar da eficácia comprovada, as *guidelines* IDSA desaconselham programas que assentem somente em educação, sendo que os recomendam como complemento às outras estratégias supracitadas (11).

Discussão

Esta investigação teve como objetivo primordial perceber se os AMSP têm benefício na prática clínica pediátrica e como objetivo secundário encontrar evidência que comprove a eficácia de cada uma das estratégias enunciadas. Uma revisão sistemática pediátrica de 2020 mostrou que 79,6% dos estudos de AMSP mostraram uma redução da prescrição inadequada de antibióticos (2).

No entanto, a variabilidade encontrada nos desenhos dos estudos e na multiplicidade de medidores de sucesso (isto é, quantidade de antibióticos prescritos, DoT, LoT, duração de internamento, custos em saúde, entre outras variáveis) dificulta a tarefa do investigador aquando da sua comparação e síntese de resultados, permitindo apenas dizer com plena confiança que os AMSP são globalmente vantajosos na diminuição da utilização de antibioterapia.

Não obstante, a diminuição da utilização de antibioterapia não permite comprovar diretamente a melhoria dos cuidados de saúde pediátricos. Nesse sentido, deparamo-nos com outra limitação desta investigação, devido à escassez de estudos que avaliem *outcomes* clínicos (por exemplo, taxas de readmissão hospitalar, falência terapêutica, complicações e mortalidade). As estratégias de AMS não se associaram ao aumento de nenhum destes indicadores, o que nos pode sugerir que estas estratégias, pelo menos, não têm efeitos negativos nos *outcomes* clínicos (64).

Existe uma carência de estudos que associem o declínio da utilização de antibióticos ao não aumento, ou mesmo diminuição, das taxas de resistências encontradas. Donà *et al* (2020) constatou que, em apenas 10,6% da evidência, foram analisadas as alterações nas resistências aos antibióticos. Desses casos, 41,7% não

mostraram quaisquer alterações. No entanto, 58,3% mostraram um aumento da suscetibilidade bacteriana, de salientar: o declínio das populações de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* produtoras de betalactamases de largo espectro, declínio na taxa de resistências de *Pseudomonas aeruginosa* a carbapenemos e aumento de populações de *Streptococcus pyogenes* sensível à eritromicina (2).

Após avaliar individualmente cada estratégia e a sua eficácia, importa conhecer a melhor forma de as integrar num programa completo e perceber se existe alguma estratégia com primazia sobre as restantes.

Dos 79,6% de estudos que reduziram a prescrição inadequada, 31,1% foram de intervenção única, utilizando a técnica de PAWF (2). Segundo alguns investigadores, a PAWF é a técnica prioritária de um AMSP e que melhor define o sucesso, utilizada em 84% dos casos (65).

De lembrar que esta técnica é uma das duas estratégias recomendadas pelas *guidelines* da IDSA como parte do núcleo de qualquer programa, sendo a outra a técnica de pré-autorização (11). Alguns estudos referem que a PAWF é superior à pré-autorização no que toca ao uso de antibióticos apropriados e de acordo com as *guidelines* (66). No entanto, relativamente à redução das infeções por *Clostridium difficile*, a meta-análise de Feazel *et al* (2014) demonstrou superioridade da pré-autorização (67).

Nos estudos que associam as duas estratégias, verificou-se maior precisão na dosagem de antibioterapia, maior adesão às *guidelines* em vigor e menor utilização de antibióticos, particularmente notória em antibióticos de largo espectro (2).

Ao longo desta investigação também foi possível constatar que, para um AMSP funcionar, as estratégias têm de ser aplicáveis na prática clínica. Um dos fatores mais importantes é a adesão dos profissionais de saúde, visto que uma baixa adesão implica que os benefícios destas estratégias ficarão sempre aquém do seu potencial.

Em todos os estudos evidenciados a taxa de adesão foi elevada, na ordem dos 70 a 90% (32,33,35). No panorama global, os AMSP são perçecionados pelos pediatras como vantajosos, o que pode explicar a adesão encontrada (68). A principal barreira à sua aplicabilidade é a falta de tempo (66%), seguindo-se a falta de recursos financeiros (63%) e problemas com a informação tecnológica (61%) (65).

Quando é implementado um AMSP, a tendência natural da sua evolução é no sentido da diminuição do número de recomendações ao longo do tempo, pelo que se pode especular o papel que estes programas têm na instrução dos médicos (64).

O AMS é um conceito transversal a todo o mundo, cuja maioria dos estudos tem lugar nos Estados Unidos da América (52,2%), seguindo-se-lhe a Europa (24,7%) e a Ásia (17,7%) (2). Apesar de a Europa ser o segundo continente com maior investigação neste âmbito, os estudos realizados em Portugal até à data são escassos.

Conclusão

O AMS é um conceito relativamente recente em Portugal, cuja difusão é particularmente importante e cujos benefícios serão transversais aos outros países desenvolvidos. Este conceito nasceu de uma necessidade de combater o uso desenfreado de antibióticos e, em última instância, o seu efeito no aumento das resistências bacterianas aos mesmos.

Assim, em primeiro lugar, importa concluir que as estratégias de AMS solucionam um dos problemas, ao diminuírem a utilização de antibióticos, a duração dos internamentos e custos associados. Além de combaterem o uso inadequado de antibióticos, também não mostraram ter efeitos negativos nos indicadores clínicos (como taxas de readmissão hospitalar, complicações e mortalidade).

Em segundo lugar, conclui-se que, embora poucos investigadores tenham estudado as taxas de resistências, foram encontradas evidências de que os AMSP são capazes de diminuir também este problema.

Apesar de todas as estratégias enunciadas terem demonstrado eficácia, as estratégias de PAWF e pré-autorização destacaram-se como as mais importantes em qualquer programa. O exponencial máximo de eficácia é atingido quando são utilizadas várias estratégias em conjunto e de forma adaptada às necessidades locais e recursos disponíveis.

Futuramente, propõem-se investigações em Portugal, pautadas pelos mesmos critérios e *outcomes* medidos, possibilitando uma ilação de resultados que seja aplicável na nossa prática clínica. Todavia, consideramos pertinente a criação de uma *task-force* a nível nacional que permita a aplicação dos métodos elencados, que melhor possam servir a saúde da população pediátrica portuguesa.

Lista de abreviaturas

AMS- *antimicrobial stewardship*

AMSP- *antimicrobial stewardship programs*

DGS- Direção Geral de Saúde

DoT- *days of therapy*

DoT/1000- *days of therapy per 1000 patient-day*

IDSA- Sociedade Americana de Doenças Infeciosas

IV- via intravenosa

LoT- *length of therapy*

mPOCT- *molecular point-of care test*

MRSA- *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

MSSA- *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina

OMA- otite média aguda

PAC- pneumonia adquirida na comunidade

PAWF- *Prospective audit with feedback*

PCR- *polymerase chain reaction*

SGA- *Streptococcus* do grupo A de Lancefield

TDAR- teste rápido de deteção de antígenos

Agradecimentos

Antes de mais, gostaria de tecer um forte agradecimento ao meu orientador, o Dr. Rodrigo Sousa, por me ter encaminhado para este tema, que tanto tem de interessante como de inovador. Agradeço a sua disponibilidade e presença constante ao longo do desenvolvimento do trabalho, orientando-me para a finalização de uma revisão pertinente para a prática clínica atual e futura.

Agradeço também aos meus colegas de curso, que desde o primeiro dia foram fundamentais para que nunca caminhasse sozinha. Somos a prova de que “juntos somos mais fortes” e que Medicina se faz em equipa. Ao partilhar as dores de um percurso difícil, ele tornou-se mais fácil, e ao partilhar as alegrias de ser jovem, estudante e amigo, fizemos delas as memórias que levarei comigo.

Por último, e não menos importante, deixo um agradecimento muito especial à minha família e ao meu namorado, pelo amor incondicional, pois é ele que move todas as coisas. Sem esse amor pelos meus e pela vida não poderia amar Medicina.

Bibliografia

1. Hoffman JM, Shah ND, Vermeulen LC, Schumock GT, Grim P, Hunkler RJ, et al. Projecting future drug expenditures—2007. *Am J Health Syst Pharm*. 1 de Fevereiro de 2007;64(3):298–314.
2. Donà D, Barbieri E, Daverio M, Lundin R, Giaquinto C, Zaoutis T, et al. Implementation and impact of pediatric antimicrobial stewardship programs: a systematic scoping review. *Antimicrob Resist Infect Control*. Dezembro de 2020;9(1):3.
3. Gerber JS, Newland JG, Coffin SE, Hall M, Thurm C, Prasad PA, et al. Variability in Antibiotic Use at Children's Hospitals. *PEDIATRICS*. 1 de Dezembro de 2010;126(6):1067–73.
4. Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Shah SS. Antibiotic Prescribing in Ambulatory Pediatrics in the United States. *PEDIATRICS*. 1 de Dezembro de 2011;128(6):1053–61.
5. Di Pentima MC, Chan S, Eppes SC, Klein JD. Antimicrobial Prescription Errors in Hospitalized Children: Role of Antimicrobial Stewardship Program in Detection and Intervention. *Clin Pediatr (Phila)*. Junho de 2009;48(5):505–12.
6. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*. Dezembro de 2014;14(1):13.
7. Cosgrove SE. The Relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: Mortality, Length of Hospital Stay, and Health Care Costs. *Clin Infect Dis*. 15 de Janeiro de 2006;42(Supplement_2):S82–9.
8. Maragakis LL, Perencevich EN, Cosgrove SE. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. Outubro de 2008;6(5):751–63.
9. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. Janeiro de 2009;48(1):1–12.
10. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis*. 15 de Janeiro de 2007;44(2):159–77.
11. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 15 de Maio de 2016;62(10):e51–77.

12. Hersh AL, De Lurgio SA, Thurm C, Lee BR, Weissman SJ, Courter JD, et al. Antimicrobial Stewardship Programs in Freestanding Children's Hospitals. *Pediatrics*. Janeiro de 2015;135(1):33–9.
13. Hersh AL, Beekmann SE, Polgreen PM, Zaoutis TE, Newland JG. Antimicrobial Stewardship Programs in Pediatrics. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Dezembro de 2009;30(12):1211–7.
14. Di Pentima MC, Chan S, Hossain J. Benefits of a Pediatric Antimicrobial Stewardship Program at a Children's Hospital. *PEDIATRICS*. 1 de Dezembro de 2011;128(6):1062–70.
15. Di Pentima MC, Chan S. Impact of Antimicrobial Stewardship Program on Vancomycin Use in a Pediatric Teaching Hospital: *Pediatr Infect Dis J*. Agosto de 2010;29(8):707–11.
16. Newland JG, Gerber JS, Weissman SJ, Shah SS, Turgeon C, Hedican EB, et al. Prevalence and Characteristics of Antimicrobial Stewardship Programs at Freestanding Children's Hospitals in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. Março de 2014;35(3):265–71.
17. Bielicki J, Lundin R, Patel S, Paulus S. Antimicrobial Stewardship for Neonates and Children: A Global Approach. *Pediatr Infect Dis J*. Março de 2015;34(3):311–3.
18. Cotton M, Innes S, Jaspan H, Madide A, Rabie H. Management of upper respiratory tract infections in children. *South Afr Fam Pract Off J South Afr Acad Fam Pract Care*. Março de 2008;50(2):6–12.
19. Doan QH, Kisson N, Dobson S, Whitehouse S, Cochrane D, Schmidt B, et al. A Randomized, Controlled Trial of the Impact of Early and Rapid Diagnosis of Viral Infections in Children Brought to an Emergency Department with Febrile Respiratory Tract Illnesses. *J Pediatr*. Janeiro de 2009;154(1):91–5.
20. Rogan DT, Kochar MS, Yang S, Quinn JV. Impact of Rapid Molecular Respiratory Virus Testing on Real-Time Decision Making in a Pediatric Emergency Department. *J Mol Diagn*. Maio de 2017;19(3):460–7.
21. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the Rapid Diagnosis of Influenza on Physician Decision-Making and Patient Management in the Pediatric Emergency Department: Results of a Randomized, Prospective, Controlled Trial. *PEDIATRICS*. 1 de Agosto de 2003;112(2):363–7.
22. Jennings LC, Skopnik H, Burckhardt I, Hribar I, Del Piero L, Deichmann KA. Effect of rapid influenza testing on the clinical management of paediatric influenza.

Influenza Other Respir Viruses. Maio de 2009;3(3):91–8.

23. Wishaupt JO, Russcher A, Smeets LC, Versteegh FGA, Hartwig NG. Clinical Impact of RT-PCR for Pediatric Acute Respiratory Infections: A Controlled Clinical Trial. *PEDIATRICS*. 1 de Novembro de 2011;128(5):e1113–20.

24. Reischl AT, Schreiner D, Poplawska K, Kidszun A, Zepp F, Gröndahl B, et al. The clinical impact of PCR-based point-of-care diagnostic in respiratory tract infections in children. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 7 de Fevereiro de 2020 [citado 26 de Abril de 2020]; Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcla.23203>

25. Borges J, Pinto S, Fernandes RM. Testes Rápidos Para Detecção de Antígenos de Streptococcus do Grupo A em Crianças Com Faringite (Revisão). *Acta Pediátrica Port* [Internet]. 1 de Julho de 2017 [citado 26 de Abril de 2020];48(3). Disponível em: <http://actapediatrica.spp.pt/article/view/12158>

26. Direção Geral de Saúde. Diagnóstico e tratamento da amigdalite aguda na idade pediátrica. Norma nº 20/2012 (26/12(2012). Lisboa: DGS;2012.

27. Luo R, Sickler J, Vahidnia F, Lee Y-C, Frogner B, Thompson M. Diagnosis and Management of Group a Streptococcal Pharyngitis in the United States, 2011–2015. *BMC Infect Dis*. Dezembro de 2019;19(1):193.

28. Rao A, Berg B, Quezada T, Fader R, Walker K, Tang S, et al. Diagnosis and antibiotic treatment of group a streptococcal pharyngitis in children in a primary care setting: impact of point-of-care polymerase chain reaction. *BMC Pediatr*. Dezembro de 2019;19(1):24.

29. Brennan-Krohn T, Ozonoff A, Sandora TJ. Adherence to guidelines for testing and treatment of children with pharyngitis: a retrospective study. *BMC Pediatr*. Dezembro de 2018;18(1):43.

30. Felsenstein S, Bender JM, Sposto R, Gentry M, Takemoto C, Bard JD. Impact of a Rapid Blood Culture Assay for Gram-Positive Identification and Detection of Resistance Markers in a Pediatric Hospital. *Arch Pathol Lab Med*. Março de 2016;140(3):267–75.

31. Veessenmeyer AF, Olson JA, Hersh AL, Stockmann C, Korgenski K, Thorell EA, et al. A Retrospective Study of the Impact of Rapid Diagnostic Testing on Time to Pathogen Identification and Antibiotic Use for Children with Positive Blood Cultures. *Infect Dis Ther*. Dezembro de 2016;5(4):555–70.

32. Newland JG, Stach LM, De Lurgio SA, Hedican E, Yu D, Herigon JC, et al. Impact of a Prospective-Audit-With-Feedback Antimicrobial Stewardship Program at a

- Children's Hospital. *J Pediatr Infect Dis Soc.* Setembro de 2012;1(3):179–86.
33. Goldman JL, Lee BR, Hersh AL, Yu D, Stach LM, Myers AL, et al. Clinical Diagnoses and Antimicrobials Predictive of Pediatric Antimicrobial Stewardship Recommendations: A Program Evaluation. *Infect Control Hosp Epidemiol.* Junho de 2015;36(6):673–80.
34. Willis ZI, Gillon J, Xu M, Slaughter JC, Di Pentima MC. Reducing Antimicrobial Use in an Academic Pediatric Institution: Evaluation of the Effectiveness of a Prospective Audit With Real-Time Feedback. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 7 de Outubro de 2016;piw054.
35. Lighter-Fisher J, Desai S, Stachel A, Pham VP, Klejmont L, Dubrovskaya Y. Implementing an Inpatient Pediatric Prospective Audit and Feedback Antimicrobial Stewardship Program Within a Larger Medical Center. *Hosp Pediatr.* Setembro de 2017;7(9):516–22.
36. Metjian TA, Prasad PA, Kogon A, Coffin SE, Zaoutis TE. Evaluation of an Antimicrobial Stewardship Program at a Pediatric Teaching Hospital: *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. Janeiro de 2008 [citado 26 de Abril de 2020];PAP. Disponível em: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00006454-9000000000-99983>
37. Agwu AL, Lee CKK, Jain SK, Murray KL, Topolski J, Miller RE, et al. A World Wide Web–Based Antimicrobial Stewardship Program Improves Efficiency, Communication, and User Satisfaction and Reduces Cost in a Tertiary Care Pediatric Medical Center. *Clin Infect Dis.* 15 de Setembro de 2008;47(6):747–53.
38. Dassner AM, Giroto JE. Evaluation of a Second-Sign Process for Antimicrobial Prior Authorization. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 15 de Maio de 2018;7(2):113–8.
39. Mullett CJ, Evans RS, Christenson JC, Dean JM. Development and Impact of a Computerized Pediatric Antiinfective Decision Support Program. *PEDIATRICS.* 1 de Outubro de 2001;108(4):e75–e75.
40. Forrest CB, Fiks AG, Bailey LC, Localio R, Grundmeier RW, Richards T, et al. Improving Adherence to Otitis Media Guidelines With Clinical Decision Support and Physician Feedback. *PEDIATRICS.* 1 de Abril de 2013;131(4):e1071–81.
41. Bourgeois FC, Linder J, Johnson SA, Co JPT, Fiskio J, Ferris TG. Impact of a Computerized Template on Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Infections in Children and Adolescents. *Clin Pediatr (Phila).* Outubro de 2010;49(10):976–83.
42. Høye S, Frich JC, Lindbæk M. Use and feasibility of delayed prescribing for respiratory tract infections: A questionnaire survey. *BMC Fam Pract.* Dezembro de 2011;12(1):34.

43. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, Shaikh N, Wald ER, Kearney DH, et al. Treatment of Acute Otitis Media in Children under 2 Years of Age. *N Engl J Med*. 13 de Janeiro de 2011;364(2):105–15.
44. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud P-AC, et al. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines?: A Framework for Improvement. *JAMA*. 20 de Outubro de 1999;282(15):1458.
45. Direção Geral da Saúde. Diagnóstico e tratamento da otite média aguda na idade pediátrica. Norma no. 007/2012 (28/10/2014). Lisboa: DGS; 2014.
46. Siegel RM, Kiely M, Bien JP, Joseph EC, Davis JB, Mendel SG, et al. Treatment of Otitis Media With Observation and a Safety-Net Antibiotic Prescription. *PEDIATRICS*. 1 de Setembro de 2003;112(3):527–31.
47. Chao JH, Kunkov S, Reyes LB, Lichten S, Crain EF. Comparison of Two Approaches to Observation Therapy for Acute Otitis Media in the Emergency Department. *PEDIATRICS*. 1 de Maio de 2008;121(5):e1352–6.
48. Bjerrum L, Munck A, Gahrn-Hansen B, Hansen MP, Jarbol DE, Cordoba G, et al. Health Alliance for prudent antibiotic prescribing in patients with respiratory tract infections (HAPPY AUDIT) -impact of a non-randomised multifaceted intervention programme. *BMC Fam Pract*. Dezembro de 2011;12(1):52.
49. Little P, Moore M, Kelly J, Williamson I, Leydon G, McDermott L, et al. Delayed antibiotic prescribing strategies for respiratory tract infections in primary care: pragmatic, factorial, randomised controlled trial. *BMJ*. 6 de Março de 2014;348(mar05 4):g1606–g1606.
50. Høye S, Gjelstad S, Lindbæk M. Effects on antibiotic dispensing rates of interventions to promote delayed prescribing for respiratory tract infections in primary care. *Br J Gen Pract*. Novembro de 2013;63(616):e777–86.
51. Raft CF, Bjerrum L, Arpi M, Jarlöv JO, Jensen JN. Delayed antibiotic prescription for upper respiratory tract infections in children under primary care: Physicians' views. *Eur J Gen Pract*. 2 de Outubro de 2017;23(1):191–6.
52. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 7 de Setembro de 2017 [citado 26 de Abril de 2020]; Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004417.pub5>
53. Astorga MC, Piscitello KJ, Menda N, Ebert AM, Ebert SC, Porte MA, et al. Antibiotic Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit: Effects of an Automatic 48-

Hour Antibiotic Stop Order on Antibiotic Use. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 25 de Setembro de 2019;8(4):310–6.

54. Adams SM, Ngo L, Morphey T, Babbitt CJ. Does an Antimicrobial Time-Out Impact the Duration of Therapy of Antimicrobials in the PICU?*. *Pediatr Crit Care Med.* Junho de 2019;20(6):560–7.

55. Kitano T, Takagi K, Arai I, Yasuhara H, Ebisu R, Ohgitani A, et al. A simple and feasible antimicrobial stewardship program in a neonatal intensive care unit of a Japanese community hospital. *J Infect Chemother.* Novembro de 2019;25(11):860–5.

56. Hirano R, Sakamoto Y, Kitazawa J, Yamamoto S, Tachibana N. Pharmacist-managed dose adjustment feedback using therapeutic drug monitoring of vancomycin was useful for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a single institution experience. *Infect Drug Resist.* Outubro de 2016;Volume 9:243–52.

57. In-iw S, Winijkul G, Sonjaipanich S, Manaboriboon B. Comparison between the Efficacy of Switch Therapy and Conventional Therapy in Pediatric Community-Acquired Pneumonia. *J Med Assoc Thail Chotmaiher Thangphaet.* Setembro de 2015;98(9):858–63.

58. McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, Avent ML, Bowen AC, Britton PN, et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis.* Agosto de 2016;16(8):e139–52.

59. Newman RE, Hedican EB, Herigon JC, Williams DD, Williams AR, Newland JG. Impact of a Guideline on Management of Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *PEDIATRICS.* 1 de Março de 2012;129(3):e597–604.

60. Jenkins TC, Irwin A, Coombs L, DeAllema L, Ross SE, Rozwadowski J, et al. Effects of Clinical Pathways for Common Outpatient Infections on Antibiotic Prescribing. *Am J Med.* Abril de 2013;126(4):327-335.e12.

61. Francis NA, Butler CC, Hood K, Simpson S, Wood F, Nuttall J. Effect of using an interactive booklet about childhood respiratory tract infections in primary care consultations on reconsulting and antibiotic prescribing: a cluster randomised controlled trial. *BMJ.* 29 de Julho de 2009;339(jul29 2):b2885–b2885.

62. Taylor JA, Kwan-Gett TSC, McMahon EM. Effectiveness of an Educational Intervention in Modifying Parental Attitudes About Antibiotic Usage in Children. *PEDIATRICS.* 1 de Maio de 2003;111(5):e548–54.

63. Oom P, Lima S, Escaria A, Duarte D. Impacto de uma intervenção no local de

prescrição na escolha do antibiótico na otite média aguda em pediatria. *Port J Pediatr.* 29 de Janeiro de 2019;12-17 Pages.

64. McCulloh RJ, Queen MA, Lee B, Yu D, Stach L, Goldman J, et al. Clinical Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on Pediatric Hospitalist Practice, a 5-Year Retrospective Analysis. *Hosp Pediatr.* 1 de Outubro de 2015;5(10):520–7.
65. Doernberg SB, Abbo LM, Burdette SD, Fishman NO, Goodman EL, Kravitz GR, et al. Essential Resources and Strategies for Antibiotic Stewardship Programs in the Acute Care Setting. *Clin Infect Dis.* 28 de Setembro de 2018;67(8):1168–74.
66. Tamma PD, Avdic E, Keenan JF, Zhao Y, Anand G, Cooper J, et al. What is the More Effective Antibiotic Stewardship Intervention: Pre-Prescription Authorization or Post-Prescription Review with Feedback? *Clin Infect Dis.* 7 de Dezembro de 2016;ciw780.
67. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 1 de Julho de 2014;69(7):1748–54.
68. Niwa T, Shinoda Y, Suzuki A, Ohmori T, Yasuda M, Ohta H, et al. Outcome measurement of extensive implementation of antimicrobial stewardship in patients receiving intravenous antibiotics in a Japanese university hospital: Antimicrobial stewardship implementation in Japanese university hospital. *Int J Clin Pract.* Outubro de 2012;66(10):999–1008.